

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie der
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Möglichkeiten des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) in
radiologischen Anwendungsgebieten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. Vincent Schwarze

aus

Hamburg

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

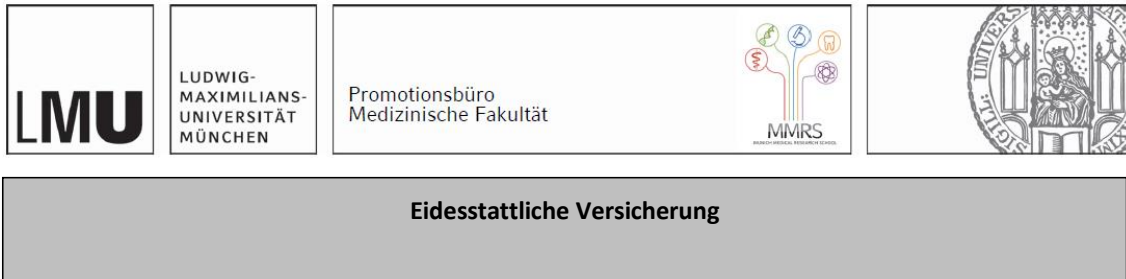
Berichterstatter: PD Dr. med Johannes Rübenthaler, MHBA

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Minglun Li

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.07.2021

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Schwarze, Vincent

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:
„Möglichkeiten des kontrastverstärkten Ultraschalls (CEUS) in radiologischen Anwendungsgebieten“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29.07.2021

Ort, Datum

Vincent Schwarze

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Inhalte der kumulativen Dissertation	6
1. Einleitung	7
1.1 Allgemeines zum CEUS.....	7
1.2 Vorteile des CEUS.....	7
1.3 Leberbildgebung	8
1.4 Nierenbildgebung.....	9
1.5 Bildgebung des Scrotums	10
1.6 Vaskuläre Bildgebung	11
1.7 Abschluss	12
1.8 Eigenanteil.....	13
2. Inhalte der Promotionsarbeit	14
2.1 Die Anwendung des kontrastverstärkten Ultraschalls zur Beurteilung von Bosniak 3 Nierenläsionen	14
2.2 Die Anwendung des kontrastverstärkten Ultraschalls zur Beurteilung abdomineller Pathologien in der Schwangerschaft	17
3. Zusammenfassung	21
4. Abstract	23
5. Publikation I	25
6. Publikation II	26
7. Literaturverzeichnis	27

Abkürzungsverzeichnis

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CEUS	Kontrastverstärkter Ultraschall (englisch – contrast-enhanced ultrasound)
CT	Computertomographie
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
EVAR	Endovaskuläre Aortenreparatur
FDA	U.S. Federal Food and Drug Administration
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology
LI-RADS	Liver Imaging and Reporting and Data System
MRT	Magnetresonanztomographie
NCC	Nierenzellkarzinom (englisch – renal cell carcinoma, RCC)
PTLD	Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung
VMS	Vena mesenterica superior
WFUMB	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology
ZNS	Zentralnervensystem

Inhalte der kumulativen Dissertation

Schwarze V, Rübenthaler J, Čečátka S, Marschner C, Froelich MF, Sabel BO, Staehler M, Knösel T, Geyer T, Clevert DA. *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Evaluation of Bosniak III Complex Renal Cystic Lesions-A 10-Year Specialized European Single-Center Experience with Histopathological Validation*. **Medicina** (Kaunas). 2020 Dec 12;56(12):E692. doi: 10.3390/medicina56120692.PMID: 33322683

Geyer T, Rübenthaler J, Froelich MF, Sabel L, Marschner C, **Schwarze V***, Clevert DA* (***geteilte Letztautorenschaft**). *Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Abdominal Conditions in Pregnancy*. **Medicina** (Kaunas). 2020 Dec 8;56(12):E675. doi: 10.3390/medicina56120675.PMID: 33302381

1. Einleitung

1.1 Allgemeines zum CEUS

Über die vergangenen Dekaden hat sich der kontrastverstärkte Ultraschall (englisch = contrast-enhanced ultrasound, CEUS) inzwischen bei einer Vielzahl unterschiedlicher klinischer Fragestellungen als valides bildgebendes Instrument etabliert. Die Stabilität und Biokompatibilität der Ultraschallkontrastmittel konnten seit den 1960er Jahren kontinuierlich verbessert werden [1]. Das heutzutage in Deutschland am meisten verwendete Kontrastmittel ist *SonoVue®* des Herstellers Bracco Suisse SA (Genf, Schweiz), welches 2001 eingeführt wurde [2]. Bestehend aus Mikrobäschen von etwa 2,5 µm Durchmesser, welche aus einer Palmitinsäurehülle und dem inerten Gas Schwefelhexafluorid bestehen, handelt es sich um ein rein intravasculäres Kontrastmittel. Diese intravasculären Mikrobäschen führen zu Oszillationen im Ultraschallfeld. Mittels moderner Ultraschallgeräte lassen sich dadurch die Gefäßarchitektur sowie die Mikroperfusion von Organen sowie von tumorösen Veränderungen hochauflösend visualisieren. Nach deren intravasculärer Zirkulation dissoziieren die Mikrobäschen nach einigen Minuten, Palmitinsäure wird in der Leber metabolisiert, Schwefelhexafluorid wird über die Lunge abgeatmet [3].

1.2 Vorteile des CEUS

In vielen klinischen Studien konnte bereits die hohe diagnostische Performanz des CEUS bestätigt werden. Insbesondere in der Bildgebung der Leber und Nieren wies sich der CEUS gegenüber der Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bei gezielten Fragestellungen äquivalent, teilweise sogar überlegen [4-7]. Von entscheidender Bedeutung neben der hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung, die der CEUS in Echtzeit bietet, ist die unmittelbare Anwendbarkeit und die problemlose Wiederholbarkeit der Untersuchung. Das exzellente Sicherheitsprofil konnte u.a. anhand von 23.188 CEUS-Untersuchungen im Rahmen einer multizentrischen, retrospektiven Studie bereits 2006 beschrieben werden [8]. Hiervon wurden in 29 (0,125%) der CEUS-

Untersuchungen Nebenwirkungen dokumentiert; in drei Fällen wurden schwere Komplikationen, in 26 Untersuchungen milde bis moderate Komplikationen registriert. Zu den schweren Komplikationen zählten u.a. Dyspnoe, Bronchospasmus und arterielle Hypotension. Milde bis moderate Komplikationen umfassten u.a. Juckreiz, Übelkeit und Erbrechen. Keine tödlichen Komplikationen wurden in dieser Studie registriert. Im Vergleich hierzu wurde in einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie anhand von 5.959 eingeschlossenen Patienten eine Inzidenz von 4,3% (n=254) für das Auftreten von akuten Nebenwirkungen nach intravenöser Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen von CT-Untersuchungen beschrieben [9]. Anhand von 23.553 kontrastverstärkten MRT-Untersuchungen wurde eine Inzidenz von 0,76% (n=178) für das Auftreten von akuten Nebenwirkungen bei Patienten detektiert [10]. Der Vergleich der Inzidenzen von Kontrastmittel-assoziierten Komplikationen der drei Modalitäten verdeutlicht das exzellente Risikoprofil des CEUS. An dieser Stelle sei auch die im Verhältnis zur CT- bzw. MRT-Untersuchung bedenkenlose intravenöse Applikation der Mikrobläschen im Rahmen des CEUS bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen, insbesondere Hyperthyreose, bei Patienten mit Nierenversagen sowie bei Patienten mit intrakorporal einliegenden metallischen Fremdmaterialien zu nennen. Bei zunehmend limitierten finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem ist auch der ökonomische Vorteil des CEUS gegenüber schnittbildgebenden Verfahren – u.a. CT, MRT – zu betonen. Die Nutzen-Kosten-Effektivität des CEUS konnte bereits im Rahmen der Detektion von Endoleaks nach endovaskulärer Aortenreparatur (EVAR), zur Beurteilung unklarer Nierenläsionen und zur Evaluation inzidenteller fokaler Leberläsionen demonstriert werden [11-13].

1.3 Leberbildgebung

Zu den Hauptanwendungsbereichen des CEUS zählt die Leberbildgebung [14]. In mehreren klinischen Studien konnte der Nutzen des CEUS bei inzidentellen Leberläsionen beschrieben werden [15]. Nach Detektion inzidenteller Leberläsionen in der konventionellen Sonographie ermöglicht die Anwendung des CEUS eine unmittelbare weitere Charakterisierung, Einordnung der Dignität (benigne vs. maligne), verkürzte erforderliche Zeit bis zur Diagnosefindung, reduzierte mögliche Beunruhigung bzw. Angstzustände seitens der Patienten und ist zudem

kosteneffizient [16]. Zur Evaluation benigner Leberläsionen wie Hämangiomen, fokal nodulären Hyperplasien (FNH) oder hepatischen Adenomen, konnte eine hohe diagnostische Aussagekraft des CEUS gezeigt werden, welche eine weitere diagnostische Abklärung mittels CT oder MRT entbehrlich macht [17]. Der häufigste primäre maligne Lebertumor stellt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) dar, welches durch eine gegenüber dem gesunden Leberparenchym alterierten Gefäßversorgung charakterisiert ist. Hepatozelluläre Karzinome werden primär über arterielle (Tumor-)Gefäße versorgt, während das umliegende Leberparenchym zu etwa 2/3 über die Pfortader versorgt wird [18]. Resultierend weisen HCC-Läsionen typischerweise eine schnelle arterielle Kontrastierung (wash-in) sowie ein frühes Auswaschen des Kontrastmittels (wash-out) auf [19]. Die Detektion und die Diagnose des HCC ist komplex. Zur Stratifikation fokaler Leberläsionen wurde das *Liver Imaging and Reporting and Data System* (LI-RADS) - System eingeführt, das auf bildmorphologischen Charakteristika fokaler Leberläsionen im CT, MRT als auch im CEUS basiert [20, 21]. Anhand der hochauflösenden Analyse der sonomorphologischen Charakteristika kann ebenfalls eine Abgrenzung primärer maligner Leberläsionen gegenüber hepatischen Metastasen mittels CEUS erfolgen [22].

1.4 Nierenbildgebung

Ein zweiter häufiger Anwendungsbereich stellt die Nierenbildgebung dar [23]. Zystische Nierenläsionen werden in über 50% der Patienten mit einem Alter > 50 Jahre detektiert [24]. Dies liegt unter anderen an dem in den letzten Jahren zunehmenden Einsatz schnittbildgebender Verfahren, allen voran CT und MRT. In Analogie zu den inzidentellen Leberläsionen konnte die vorteilhafte Anwendung des CEUS zur Beurteilung von Nierenläsionen in mehreren klinischen Studien gezeigt werden [25-28]. Seit der Einführung des Bosniak-Klassifikationssystems 1986 und mehreren späteren Revisionen, erfolgt die Stratifikation von fokalen Nierenläsionen in fünf Subtypen (s. 2.1) [29, 30]. Der CEUS hilft zur näheren sonomorphologischen Einordnung benigner renaler Läsionen, hierzu zählen u.a. Onkozytome, Angiomyolipome, Pseudotumoren etc [23]. In vorigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass der CEUS zur diagnostischen Abgrenzung benigner Läsionen von malignen Nierentumoren helfen kann. Das Nierenzellkarzinom

(NCC, englisch – renal cell carcinoma, RCC) stellt den häufigsten bösartigen primären Nierentumor dar, der sich in unterschiedliche histologische Subtypen klassifizieren lässt – u.a. klarzellig, chromophob, papillär, multizystisch und gemischt [31]. Differentialdiagnostisch müssen sonomorphologisch suspekten Nierenläsionen im Kontext einer möglichen Grunderkrankung eingeordnet werden. Mögliche sekundäre maligne Nierenläsionen sind Metastasen sowie renale Lymphomanifestationen [23]. Zu den häufigsten Primären, bei denen es zu Nierenmetastasen kommen kann, zählt das maligne Melanom, das Bronchialkarzinom, das kolorektale Karzinom und das Mammakarzinom. Eine weitere wichtige Indikation stellt die Evaluation von Nierentransplantaten dar. Patienten, die ein Nierentransplantat erhalten, unterliegen einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Malignoms, insbesondere eines NCC oder einer posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD), aufgrund der kontinuierlichen notwendigen Immunsuppression, so dass hier eine regelmäßige CEUS-Untersuchung von Vorteil ist [32-34]. Ferner lässt sich die arterielle, venöse sowie die Parenchymperfusion des Nierentransplantats hochauflösend mittels CEUS darstellen. Mehrere klinische Studien konnten die Bedeutung des CEUS als zuverlässiges und sicheres bildgebendes Verfahren zur bildgebenden Verlaufskontrolle nach Nierentransplantation demonstrieren [35, 36]. In diesem Kontext ist insbesondere der entscheidende Vorteil der fehlenden Nephrotoxizität der gängigen Ultraschallkontrastmittel zu nennen. Im Gegensatz hierzu muss im Vorfeld bei CT- und MRT-Untersuchungen - insbesondere bei Patienten im Zustand nach Nierentransplantation - die intravenöse Applikation von Kontrastmittel kritisch evaluiert werden. Nicht selten ist zur histopathologischen Evaluation fokaler Nierenläsionen eine Biopsie und Gewebeprobeentnahme entscheidend. Hier kann der CEUS bei der Punktion und Biopsatentnahme besonders vaskularisierter Anteile der Nierenläsionen behilflich sein.

1.5 Bildgebung des Scrotums

Aufgrund der unmittelbaren anatomischen Zugänglichkeit der Hoden im Scrotum, stellt der Ultraschall neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung eine unabdingbare Säule im diagnostischen Algorithmus unklarer Hodenpathologien dar [37]. Neben der konventionellen Sonographie, welche native B-Bild- und

Dopplersonographie umfasst, kann der CEUS weitere entscheidende Informationen liefern, anhand derer eine weitere Einordnung der Hodenpathologien ermöglicht wird. So konnte gezeigt werden, dass der CEUS zur Evaluation von möglichen Komplikationen im Rahmen Epididymitiden/-orchitiden, insbesondere Abszessformationen, valide eingesetzt werden kann [38]. Darüber hinaus ermöglicht der CEUS die gezielte Visualisierung der testikulären Mikroperfusion und erlaubt die zuverlässige Detektion von ischämischen Parenchymdefekten im Kontext von Hodentorsionen sowie Hodeninfarkten [39, 40]. Maligne Hodentumoren repräsentieren etwa 1% der malignen Tumoren bei Männern und die häufigste solide Tumorentität bei jungen Männern [41]. Eine präzise, nicht-invasive Diagnostik zur frühzeitigen Diagnosefindung und folglich adäquates therapeutisches Patientenmanagement ist essentiell. Der CEUS nimmt hier einen entscheidenden Stellenwert ein. Insbesondere kann mittels CEUS eine intratumorale Mikroperfusion in Hodenläsionen hochauflösend detektiert werden und somit bei der Differenzierung benigner und maligner Entitäten entscheidend beitragen [42]. Die Anwendung des CEUS ermöglicht nicht nur Parenchym-sparende urologische Eingriffe durch eine präzisere Eingrenzung der suspekten Hodenläsionen, sondern auch die Verlaufskontrolle unklarer Hodenläsionen anstelle voreiliger Resektionen [43].

1.6 Vaskuläre Bildgebung

Aufgrund der rein intravaskulären Distribution der Mikrobläschen im Rahmen des CEUS ist es naheliegend, dass sich dieser auch zur Klärung vaskulärer Fragestellungen vorteilhaft anwenden lässt. Eine hohe diagnostische Performanz des CEUS hinsichtlich der Beurteilung pathologischer Veränderungen der Carotiden konnte beschrieben werden [44]. Insbesondere bei Gefäßstenosierungen, Dissektionen sowie In-Stent-Restenosen erwies sich die Applikation des CEUS hier als nützlich. Darüber hinaus wurde die hochauflösende Visualisierung von Mikrobläschen mithilfe von CEUS innerhalb von Gefäßplaquematerial beschrieben, so dass dadurch eine Differenzierung zwischen möglichen symptomatischen und asymptomatischen Plaques möglich ist [45]. Mittels quantitativer Perfusionsanalysen konnten Glomus-caroticum-Paragangliome via CEUS analysiert werden [46]. Vielmehr erlaubt der CEUS die präzise Beurteilung der Aorta

abdominalis [47]. Im Zustand nach EVAR können mittels CEUS mögliche Endoleaks valide detektiert werden, einige Studien konnten in diesem Kontext eine diagnostische Überlegenheit des CEUS gegenüber der CT demonstrieren. Eine diagnostische Sensitivität von 97% und 68% des CEUS bzw. der konventionellen Sonographie verglichen zum CT als diagnostische Referenz hinsichtlich Beurteilung der abdominalen Aortendissektion konnte in einer retrospektiven Arbeit 2009 gezeigt werden [48]. Insbesondere kann mithilfe des CEUS das wahre vom falschen Lumen im Rahmen einer Aortendissektion präzise abgegrenzt werden. Im Falle einer nachgewiesenen Extravasation von Mikrobläschen kann via CEUS eine Perforation von aneurysmatischen Erweiterungen der Aorta abdominalis detektiert werden [49].

1.7 Abschluss

Empfehlungen zu den verschiedenen Anwendungsgebieten des CEUS gibt es von den führenden Ultraschallgesellschaften, u.a. der World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) und der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) [50, 51]. Trotz der beschriebenen Vorteile des CEUS bleibt eine flächendeckende Versorgung mit dem CEUS auch in Deutschland nach wie vor aus [52]. In einer Umfrage von 2017 konnte gezeigt werden, dass von 560 angeschriebenen radiologischen Abteilungen in Deutschland bei einer Rücklaufquote von 42,3%, in nur 26,6% der radiologischen Abteilungen der CEUS regelmäßig Anwendung findet. Die Bedeutung des CEUS wurde im mittleren bis hohen Bereich eingestuft. Knapp über die Hälfte der Befragten würden eine Inkludierung des CEUS in die Facharztweiterbildung für Radiologie empfehlen. Darüber hinaus verdeutlichten die Resultate dieser nationalen Umfragestudie, dass der CEUS insbesondere auch in der Inneren Medizin, hier vor allem in der Gastroenterologie, durchgeführt wird. Trotz der dominierenden Rolle des Ultraschalls in der Kinderradiologie/Pädiatrie, findet der CEUS hier bislang vergleichsweise nur spärliche Anwendung [2]. Dies ist möglicherweise mit dem bisherigen off-label Status des CEUS in pädiatrischen Patienten zu erklären. In den USA hat die U.S. Federal Food and Drug Administration (FDA) den CEUS zur Leberbildgebung in pädiatrischen Patienten bereits zugelassen.

Zukünftige klinische Studien werden die vorteilhafte Rolle des CEUS in unterschiedlichen Anwendungsgebieten evaluieren und zur weiteren Implementierung des CEUS im klinischen Alltag beitragen.

1.8 Eigenanteil

Im Rahmen der im Folgenden vorgestellten Publikation 1 mit dem Titel „*Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Evaluation of Bosniak III Complex Renal Cystic Lesions-A 10-Year Specialized European Single-Center Experience with Histopathological Validation*“, erschienen 2020 in *Medicina*, war ich als Erstautor für folgende Punkte verantwortlich: Konzeptualisierung, Methodik, Validierung, Datenerhebung, Datenauswertung, Dateninterpretation, Entwurf und Verfassen des Manuskripts, Revision des Manuskripts, Supervision, Projektadministration.

Für die im Folgenden präsentierte Publikation 2 mit dem Titel „*Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Abdominal Conditions in Pregnancy*“, erschienen 2020 in *Medicina*, war ich als Ko-Letztautor entscheidend an folgenden Punkten beteiligt: Konzeptualisierung, Methodik, Validierung, Datenerhebung, Datenauswertung, Dateninterpretation, Entwurf und Verfassen des Manuskripts, Revision des Manuskripts, Supervision, Projektadministration.

2. Inhalte der Promotionsarbeit

2.1 Die Anwendung des kontrastverstärkten Ultraschalls zur Beurteilung von Bosniak 3 Nierenläsionen

Schwarze V, Rübenthaler J, Čečátka S, Marschner C, Froelich MF, Sabel BO, Staehler M, Knösel T, Geyer T, Clevert DA. *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Evaluation of Bosniak III Complex Renal Cystic Lesions-A 10-Year Specialized European Single-Center Experience with Histopathological Validation*. *Medicina* (Kaunas). 2020 Dec 12;56(12):E692. doi: 10.3390/medicina56120692.PMID: 33322683

Das Nierenzellkarzinom ist für etwa 3% aller Krebsentitäten ursächlich und ist die urologische Tumorentität mit den höchsten Mortalitätsraten von bis über 40% [53]. Bei bis zu 30% der Patienten mit NCC liegen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen vor. Insbesondere aufgrund der enormen Fortschritte auf dem Gebiet der schnittbildgebenden Verfahren ist die Detektionsrate des NCC als auch inzidenteller Nierenläsionen in den vergangenen Jahren bedeutend angestiegen. Bis zu 10% der NCC stellen sich bildmorphologisch als komplex-zystische Nierenläsionen dar. Zystische Nierenläsionen können komplizierende morphologische Charakteristika aufweisen, u.a. Kontrastmittelaufnahme, verdickte Septen, noduläre Komponenten oder Verkalkungen, so dass eine weitere diagnostische Abklärung dieser Läsionen notwendig ist [54]. Mit der Einführung des Bosniak-Klassifikationssystem 1986 wurde die Beurteilung von Nierenläsionen und damit der zugrundeliegenden wahrscheinlichen benignen bzw. malignen Entität bedeutend vereinfacht [29]. Diese beruhte zunächst auf CT-morphologischen Eigenschaften. Nach einigen Revisionen erschien schließlich 2019 die aktuellste Version der Bosniak-Klassifikation, die mittlerweile auf CT- bzw. MRT-morphologischen Charakteristika beruht [30]. Nierenläsionen lassen sich demnach in fünf Subtypen, 1-4 sowie 2F (F – follow-up) einteilen. Während Nierenläsionen der Kategorie Bosniak 1 und 2 eine Malignitätsrate von jeweils etwa 0% aufweisen, zeigen Bosniak 2F, 3 und 4 jeweils Malignitätsrate bis etwa 5%, 50% und 100%.

Eine möglichst präzise (nicht-invasive) und frühzeitige Diagnostik ist demzufolge für das weitere therapeutische Patientenmanagement essentiell. Bislang ist der CEUS als alternatives bildgebendes Verfahren neben der CT und MRT nicht in der Bosniak-Klassifikation inkludiert. Basierend auf den bisherigen Publikationen, die die Vorteile des CEUS zur Abklärung von Nierenläsionen mit hochauflösender zeitlicher und örtlicher Auflösung in Echtzeit demonstrierten, erschien 2020 eine offizielle Stellungnahme der EFSUMB bezüglich einer CEUS-adaptierten Bosniak-Klassifikation [56-59].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Genauigkeit des CEUS zur Beurteilung von Bosniak 3 Nierenläsionen gegenüber der Histopathologie als diagnostische Referenz zu untersuchen. Zwischen 01/2010 und 04/2020 erhielten insgesamt 476 Patienten eine CEUS-Untersuchung der Nieren. In 49 Patienten wurden Nierenläsionen als Bosniak 3 klassifiziert. Eine (partielle) Nephrektomie wurde bei 29 Patienten durchgeführt, die histopathologische Begutachtung ergab bei 19 Patienten ein zugrundeliegendes NCC, in den restlichen zehn Patienten konnten benigne Tumoren festgestellt werden. Unter den bestätigten NCC lagen folgende Subtypen vor: klarzelliges NCC (n=12, 41%), papilläres NCC (n=3, 10%), gemischtes NCC (n=2, 7%), chromophobes NCC (n=1, 3%) und multilokulär zystisches NCC (n=1, 3%). Die benignen Läsionen umfassten: epitheliale (hämorrhagische) Zyste (n=4, 14%), renales Onkozytom (n=3, 10%), papilläres renales Adenom (n=1, 3%), zystisches Hamartom (n=1, 3%) und adultes zystisches Nephrom (n=1, 3%). In keiner der untersuchten Nierenläsionen ließ sich eine Hypervaskularisation mittels Dopplersonographie detektieren. Ein Kontrastmittel-aufnehmendes Verhalten konnte in 16/29 (55%) der Nierenläsionen mit folgender (partieller) Nephrektomie registriert werden, hiervon 10/16 (63%) maligne bzw. 6/16 (37%) benigne Entitäten. Eine septale Kontrastmittelaufnahme konnte in 18/29 (62%) Bosniak 3 Läsionen mittels CEUS visualisiert werden, von denen sich histopathologisch 11/18 (61%) als maligne bzw. 7/18 (38%) als benigne bestätigten. Fokal verdickte und Kontrastmittel-aufnehmende Septierungen konnten in 4/29 (14%) Bosniak 3 Läsionen festgestellt werden, von denen sich 3/4 (75%) als maligne und 1/4 (25%) als benigne Läsionen herausstellten. Ein wash-out des Kontrastmittels konnte in 6/29 (21%) der Bosniak 3 Läsionen gezeigt werden, die Hälfte dieser Läsionen erwies sich jeweils als maligne bzw. benigne. In keiner CEUS-Untersuchung wurden Nebenwirkungen bzw. Komplikationen registriert.

Die Resultate dieser Arbeit verdeutlichen die Rolle des CEUS im diagnostischen Algorithmus von Nierenläsionen der Kategorie Bosniak 3. Zuvor konnte bereits gezeigt werden, dass der CEUS der CT bzw. MRT hinsichtlich der Detektion von Kontrastmittelaufnahme bei Nierenläsionen überlegen ist [61, 62]. Obwohl ein Kontrastmittel-aufnehmendes Verhalten charakteristischerweise mit malignen Läsionen assoziiert ist, erwiesen sich 10/29 (34%) Bosniak 3 Läsionen mit Kontrastmittelaufnahme von benigner Entität. Dieses deckt sich mit Erkenntnissen voriger Publikationen [63, 64]. Im Rahmen dieser retrospektiven Auswertung ergab sich in 66% der eingeschlossenen Bosniak 3 Läsionen eine zugrundeliegende Malignität. Dieser vergleichsweise hohe Anteil an malignen Tumoren unter Bosniak 3 Läsionen lässt sich u.a. durch das selektive Patientenkollektiv an unserer Universitätsklinik, zum anderen durch die höhere diagnostische Präzision des CEUS gegenüber CT und MRT erklären. Eine hochpräzise Analyse von Nierenläsionen ist entscheidend für das weitere Therapiemanagement der Patienten. Die hohe örtlich und zeitliche Auflösung in Echtzeit, die unmittelbare Verfügbar- sowie Wiederholbarkeit, die direkte Durchführbarkeit am Patientenbett, die Kosteneffizienz sowie das exzellente Sicherheitsprofil sind Vorteile des CEUS, die ihn aus der interdisziplinären Diagnostik von Nierenläsionen heutzutage unerlässlich machen.

Im Rahmen dieser vorgestellten Arbeit war ich als Erstautor für folgende Punkte verantwortlich: Konzeptualisierung, Methodik, Validierung, Datenerhebung, Datenauswertung, Dateninterpretation, Entwurf und Verfassen des Manuskripts, Revision des Manuskripts, Supervision, Projektadministration.

2.2 Die Anwendung des kontrastverstärkten Ultraschalls zur Beurteilung abdomineller Pathologien in der Schwangerschaft

Geyer T, Rübenthaler J, Froelich MF, Sabel L, Marschner C, **Schwarze V***, Clevert DA* (**geteilte Letztautorenschaft**). *Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Abdominal Conditions in Pregnancy*. **Medicina** (Kaunas). 2020 Dec 8;56(12):E675. doi: 10.3390/medicina56120675.PMID: 33302381

Heutzutage ist der Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe als diagnostisches Instrument nicht mehr wegzudenken. Unter gegebener medizinischer Indikation sowie unter Berücksichtigung der Sicherheitsinstruktionen stellt die Sonographie ein sicheres bildgebendes Verfahren während der Schwangerschaft dar. Der Ultraschall wird während der Schwangerschaft u.a. empfohlen zur Bestimmung des Gestationsalters, der Anzahl und des Zustands der Feten und der Lokalisation der Plazenta [65]. Bislang konnte kein Zusammenhang zwischen der Ultraschalluntersuchung des Feten während der Schwangerschaft mit reduziertem Geburtsgewicht, Krebsentstehung während der Kindheit oder neurologischen Erkrankungen nachgewiesen werden [66].

Während der Schwangerschaft muss die Indikation zur Durchführung von CT- bzw. kontrastverstärkten MRT-Untersuchungen ausführlich evaluiert werden. Im Rahmen von CT-Untersuchungen müssen insbesondere die ionisierende Strahlung und damit assoziierte, potentiell karzinogene und teratogene Effekte berücksichtigt werden. In der Regel werden daher CT-Untersuchungen während der Schwangerschaft nur zur Evaluation akut lebensgefährdender Zustände durchgeführt, z.B. nach Hochrasanztrauma oder bei Verdacht auf akute Aortendissektion [67]. Die Anwendung der kontrastverstärkten MRT während der Schwangerschaft bedarf einer notwendigen medizinischen Indikation. Im Falle von Gadolinium-haltigen MRT-Kontrastmittel wurden Gadoliniumablagerungen im Zentralnervensystem (ZNS), insbesondere im Globus pallidus sowie im Nucleus dentatus, beschrieben [68, 69]. Es ist bekannt, dass diese Kontrastmittel die Blut-Plazenta-Schranke passieren und demzufolge davon auszugehen ist, dass es auch zu fetalen Kontrastmittelablagerungen kommen kann [70]. Bislang sind keine langfristigen klinischen Effekte dieser Gadoliniumablagerungen im ZNS beschrieben. In präklinischen Studien konnten Beeinträchtigungen der Wechselwirkungen von Schilddrüsenhormonen und ihren Rezeptoren sowie motorische und

neuronale Dysfunktionen im Nachwuchs mit Gadoliniumablagerungen im ZNS assoziiert werden [71, 72].

Die aktuelle Datenlage bezüglich der Anwendung des CEUS während der Schwangerschaft ist spärlich, so dass es bislang keine Empfehlung bezüglich dessen Anwendung während der Schwangerschaft durch die gängigen Gesellschaften, u.a. WFUMB, EFSUMB als auch der International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) gibt. In einer tierexperimentellen präklinischen Studie anhand eines Rattenmodells konnte die uteroplazentare Perfusion während der Schwangerschaft mittels CEUS demonstriert werden [73]. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Mikrobläschen im Rahmen des CEUS die Blut-Plazenta-Schranke nicht passieren [74]. Nur vereinzelte klinische Arbeiten untersuchten bislang die Rolle des CEUS in der Schwangerschaft, u.a. zur Beurteilung des uteroplazentaren Blutflusses, der invasiven Placenta percreta sowie Narbenschwangerschaft nach Sectio caesarea [75-77]. Eine vorherige Studie aus unserer Arbeitsgruppe konnte die sichere und valide Anwendung des CEUS zur Beurteilung fokaler, maternaler Leberläsionen während der Schwangerschaft zeigen [78]. Es konnte demonstriert werden, dass der CEUS bei sechs schwangeren Patientinnen ohne das Auftreten unerwünschter fetaler sowie maternaler Nebenwirkungen sicher durchgeführt wurde. Darüber hinaus half der CEUS bei allen Patientinnen bei der Diagnosestellung zuvor unklarer fokaler Leberläsionen in Zusammenschau mit den anamnestischen und klinischen Angaben sowie entsprechenden Korrelaten aus nativen - d.h. ohne Kontrastmittel durchgeführten - MRT-Untersuchungen: hepatische Metastasen (bei Rektumkarzinom sowie Pankreasazinuszellkarzinom), FNH, atypisches Hämangiom, hepatische arteriovenöse Malformation und zystische Echinokokkose [79]. Bei zwei Patientinnen führten die gewonnenen Erkenntnisse aus der CEUS zur unmittelbaren Therapieeinleitung, genauer Einleitung einer Chemotherapie bei Lebermetastasierung eines Rektum- bzw. Pankreasazinuszellkarzinoms. Die Studie war Ausgang eines Editorials in dem Journal *Ultraschall in der Medizin* (2020) mit dem Titel: „Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in Pregnancy: Is this the last frontier for microbubbles?“ [80]. Zudem wurde die Arbeit in einem Schreiben der Society of Radiologists in Ultrasounds sowie der WFUMB zitiert [50, 81]. Hierauf aufbauend wurde in einer anschließenden Studie die Sicherheit und Rolle des CEUS zur Abklärung nicht-Schwangerschafts-bedingter Pathologien weiter untersucht [82]. Der CEUS konnte im diagnostischen Algorithmus verschiedener abdomineller Veränderungen entscheidend beitragen, insbesondere zur Visualisierung und bioptischen Sicherung eines Desmoidtumors der Bauchwand, eines hepatischen Amöbenabszesses, zum Ausschluss einer aktiven Blutung und Darstellung einer Hämatomformation im Retroperitoneum sowie im kleinen Becken.

In der vorliegenden Arbeit sollten die sichere Anwendung und Beurteilung abdomineller Pathologien während der Schwangerschaft untersucht werden. Insgesamt wurden fünf schwangere Patientinnen eingeschlossen, die sich im Durchschnitt in der 21. Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der CEUS-Untersuchungen (zwischen 06/2020 – 10/2020) befanden. Alle Patientinnen wurden im Vorfeld ausführlich über mögliche fetale sowie maternale, inklusive bislang nicht bekannter, unerwünschter Risiken und Komplikationen im Vorfeld aufgeklärt. Es wurden weder fetale noch maternale Komplikationen während sowie unmittelbar nach den CEUS-Untersuchungen registriert. Eine zusätzliche native MRT-Untersuchung wurde in 4/5 (80%) der Patientinnen durchgeführt. Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit erneut die Sicherheit und die valide diagnostische Aussagekraft des CEUS zur Beurteilung unterschiedlicher abdomineller Fragestellungen gezeigt werden. Mittels CEUS konnten Veränderungen der Nieren, des Uterus, der Gallenblase sowie der V. mesenterica superior hochauflösend visualisiert werden und dadurch der weitere Schwangerschaftsverlauf beeinflusst werden. Bei zwei schwangeren Patientinnen konnte jeweils eine maligne Läsion mithilfe des CEUS ausgeschlossen werden: eine Läsion stellte sich sonomorphologisch und später histopathologisch bestätigt als renales Angiomyolipom heraus; in der zweiten Patientin konnte ein renales Malignom sowie ein Abszess ausgeschlossen und pyelonephritische Veränderungen detektiert werden. Ein inzidentell registrierter Tumor des Uterus, welcher Unterbauchschmerzen bei der dritten Patientin verursachte, erwies sich im CEUS als nekrotisches Uterusmyom. Die Schwangerschaft konnte problemlos fortgesetzt werden.

Eine inzidentell detektierte wandassoziierte Läsion in der Gallenblase bei der asymptomatischen vierten Patientin zeigte im CEUS eine verzögerte homogene Kontrastmittelaufnahme, so dass die Diagnose eines Gallenblasenpolypen gestellt werden konnte. Dies ermöglichte ein konservatives Vorgehen während der weiteren Schwangerschaft. Bei bekannter Thrombosierung der Vena mesenterica superior (VMS) und oraler Antikoagulation wurde die fünfte Patientin im Rahmen von Verlaufskontrollen untersucht. Bei bereits aus der Literatur bekannter diagnostischer Überlegenheit des CEUS gegenüber der Dopplersonographie [3] konnten vereinzelte intravaskuläre Mikrobäschen in der VMS i.S. einer marginalen Restperfusion visualisiert werden.

Weder in der vorliegenden Arbeit noch in den beschriebenen vorigen Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe konnte eine fetale Kontrastmittelaufnahme in den CEUS-Untersuchungen detektiert werden, was sich mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen deckt, dass die Mikrobäschen im Rahmen des CEUS die Blut-Plazenta-Schranke nicht passieren.

Trotz der limitierten Anzahl an inkludierten Patientinnen demonstrieren und betonen die gewonnenen Erkenntnisse der dargestellten retrospektiven Arbeit den Nutzen und die sichere Anwendbarkeit des CEUS während der Schwangerschaft. Unter Berücksichtigung der Vorteile – exzellentes Sicherheitsprofil, Kosteneffizienz, unmittelbare Anwend- und Wiederholbarkeit, hohe räumliche und zeitliche Auflösung in Echtzeit - stellt der CEUS ein vielversprechendes bildgebendes Instrument dar, welches wertvolle Zusatzinformationen liefern und damit entscheidend zur klinischen Diagnose-/Entscheidungsfindung und zum Therapiemanagement in der Gynäkologie und Geburtshilfe beitragen kann.

Für die vorgestellte Arbeit war ich als Ko-Letztautor entscheidend an folgenden Punkten beteiligt: Konzeptualisierung, Methodik, Validierung, Datenerhebung, Datenauswertung, Dateninterpretation, Entwurf und Verfassen des Manuskripts, Revision des Manuskripts, Supervision, Projektadministration.

3. Zusammenfassung

Der CEUS wird heutzutage zur interdisziplinären Klärung einer Vielzahl unterschiedlichster Fragestellungen verwendet. Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit sollte die Rolle des CEUS zur Beurteilung von 1.) Nierenläsionen der Kategorie Bosniak 3 und 2.) abdominellen Veränderungen während der Schwangerschaft untersucht werden.

Zwischen 01/2010 und 04/2020 wurden im Rahmen der ersten retrospektiven Studie bei 49/476 CEUS-Untersuchungen Bosniak 3 Läsionen detektiert, von denen 29 Läsionen nach (partieller) Nephrektomie mit dem entsprechenden histopathologischen Korrelat als diagnostische Referenz verglichen wurden. Folgende NCC-Subtypen mit absteigender Reihenfolge lagen den malignen Tumoren zugrunde: klarzelliges NCC, papilläres NCC, gemischtes NCC, chromophobes NCC und multilokulär zystisches NCC. Unter den benignen Läsionen fanden sich: epitheliale (hämorrhagische) Zyste, renales Onkozytom, papilläres renales Adenom, zystisches Hamartom und adultes zystisches Nephrom. In unserem Patientenkollektiv konnte eine Malignitätsrate von 66% unter Bosniak 3 Nierenläsionen festgestellt werden, welche damit etwas höher liegt als in bisher publizierten Studien. Selektionsbias sowie die exzellente diagnostische Genauigkeit des CEUS sind mögliche Erklärungen hierfür. Unsere Resultate zeigten zudem, dass es sonomorphologische Überlappungen zwischen benignen und malignen Nierenläsionen gibt, die eine nicht-invasive Differenzierung herausfordernd, teilweise sogar – wie die Studienlage zeigt auch mittels CT bzw. MRT – bislang unmöglich macht. Die Resultate dieser Arbeit verdeutlichen die hohe diagnostische Performanz des CEUS, der bislang von den führenden urologischen Gesellschaften - neben der CT und MRT - nicht als primäres bildgebendes Instrument zur Beurteilung von Nierenläsionen empfohlen wird.

Für die zweite retrospektive Studie wurden fünf schwangere Patientinnen, im Durchschnitt in der 21. Schwangerschaftswoche, eingeschlossen, die zwischen 06/2020 – 10/2020 eine CEUS-Untersuchung zur Abklärung abdomineller Fragestellungen erhielten. In keiner der CEUS-Untersuchungen konnten weder fetale noch maternale Nebenwirkungen bzw. Komplikationen registriert werden. Eben-

falls ließ sich in keiner der CEUS-Untersuchungen eine fetale Kontrastierung zeigen, was sich mit den Erkenntnissen voriger Studien deckt, dass die rein intravasculären Mikrobläschen im Rahmen des CEUS die Blut-Plazenta-Schranke nicht passieren. Der CEUS konnte in dieser Studie bei allen untersuchten schwangeren Patientinnen entscheidend zur Diagnosestellung der jeweilig abzuklärenden abdominellen Veränderung beitragen. Es fanden sich: renales Angiomyolipom, pyelonephritische Veränderungen unter Ausschluss einer Abszessformation, nekrotisches Uterusmyom, Gallenblasenpolyp und eine Thrombosierung der Vena mesenterica superior mit marginaler Restperfusion. Die Erkenntnisse der Studie betonen die sichere Anwendbarkeit sowie die diagnostische Rolle des CEUS während der Schwangerschaft. Bislang gibt es keine offiziellen Empfehlungen der führenden Gesellschaften zur Anwendung des CEUS während der Schwangerschaft. In Zusammenschau mit weiteren aktuellen Studien, die die Rolle des CEUS in der Schwangerschaft untersuchten, stellt der CEUS somit ein vielversprechendes diagnostisches Instrument dar, welches wertvolle Zusatzinformationen beisteuern und dadurch die klinische Entscheidungsfindung sowie das therapeutische Patientenmanagement in der Schwangerschaft bestimmen kann.

Trotz der vielen Vorteile des CEUS – unmittelbare Anwendbarkeit und Wiederholbarkeit, nicht-ionisierend, exzellentes Sicherheitsprofil, Kosteneffizienz, sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösung in Echtzeit – und der vielversprechenden wissenschaftlichen Erkenntnisse seit seiner Einführung, bleibt bis heute eine flächendeckende Versorgung mit dem CEUS in Deutschland aus. Die beiden vorliegenden Arbeiten der kumulativen Dissertation betonen das hohe diagnostische Potential des CEUS, hier insbesondere in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen der Radiologie, der Urologie sowie der Gynäkologie/Reproduktionsmedizin.

4. Abstract

Up to date, CEUS is being interdisciplinarily applied for investigating a plethora of different medical conditions. The intention of the present doctoral thesis was to evaluate the role of CEUS for assessing 1.) Bosniak 3 renal lesions, and 2.) abdominal conditions during pregnancy.

Between 01/2010 – 04/2020 Bosniak 3 renal lesions could be detected during 49/476 CEUS examinations. In total, 29 patients underwent (partial) nephrectomy, sonomorphology was then correlated with corresponding histopathology. The following subtypes of renal cell carcinoma (RCC) with decreasing frequencies could be revealed: clear cell RCC, papillary RCC, mixed RCC, chromophobe RCC, multilocular cystic RCC. Among benign tumor entities were: epithelial (hemorrhagic) cyst, renal oncocytoma, papillary renal adenoma, cystic hamartoma, and adult cystic nephroma. The malignancy rate of the investigated Bosniak 3 renal lesions accounted for 66%, which is higher than previously described in the literature. Selection bias and the excellent diagnostic accuracy of CEUS are possible explanations. Moreover, our results show sonomorphological overlapping between benign and malignant renal lesions, thus rendering non-invasive diagnostic challenging, or partially– as previous studies already showed when using CT and MRI – even unfeasible. The results of this study emphasize the high diagnostic performance of CEUS. Still, CEUS is not being recommended as primary imaging modality to assess renal lesions – in addition to CT and MRI - by the leading urology societies.

Five pregnant patients were examined by using CEUS between 06/2020 – 10/2020 at a mean gestational week of 21 due to different abdominal conditions. No fetal nor maternal adverse effects were registered in any of the CEUS examinations. Furthermore, no fetal contrast enhancement could be detected in none of the CEUS examinations, which goes in line with results from previous studies, indicating that microbubbles in the context of CEUS do not cross the blood-placental barrier. In each of the five cases, CEUS significantly contributed to the diagnostic workup of the corresponding abdominal condition, and facilitated the evaluation of: renal angiomyolipoma, exclusion of a renal abscess during pyelonephritis, necrotic uterine fibroid, polyp of the gallbladder, and thrombosis of the

superior mesenteric vein with detection of marginal perfusion. The findings of the retrospective study again demonstrate the safe and pivotal role of CEUS during pregnancy. Up to now, CEUS is not officially being recommended by the leading societies of ultrasound and gynecology/obstetrics. In line with recent studies which investigated the application of CEUS during pregnancy, CEUS depicts a promising diagnostic tool which may provide further relevant information and thus may facilitate clinical decision making and patient management during pregnancy.

Despite the critical benefits of CEUS – immediate accessibility and repeatability, non-ionizing, excellent safety profile, cost-effectiveness, high spatial and temporal resolutions, real-time approach – and the promising results from clinical trials since its introduction, CEUS still is not utilized in a widespread manner in Germany. Both presented studies of the cumulative dissertation underscore the high diagnostic potential of using CEUS, particularly within the interdisciplinary collaboration between radiology, urology and gynecology/obstetrics.

5. Publikation I

Schwarze V, Rübenthaler J, Čečatka S, Marschner C, Froelich MF, Sabel BO, Staehler M, Knösel T, Geyer T, Clevert DA. *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Evaluation of Bosniak III Complex Renal Cystic Lesions-A 10-Year Specialized European Single-Center Experience with Histopathological Validation*. **Medicina** (Kaunas). 2020 Dec 12;56(12):E692. doi: 10.3390/medicina56120692.PMID: 33322683

6. Publikation II

Geyer T, Rübenthaler J, Froelich MF, Sabel L, Marschner C, **Schwarze V***, Clevert DA* (***geteilte Letztautorenschaft**). *Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Abdominal Conditions in Pregnancy*. **Medicina** (Kaunas). 2020 Dec 8;56(12):E675. doi: 10.3390/medicina56120675.PMID: 33302381

7. Literaturverzeichnis

1. Versluis, M., et al., *Ultrasound Contrast Agent Modeling: A Review*. *Ultrasound Med Biol*, 2020. **46**(9): p. 2117-2144.
2. Seitz, K. and D. Strobel, *A Milestone: Approval of CEUS for Diagnostic Liver Imaging in Adults and Children in the USA*. *Ultraschall Med*, 2016. **37**(3): p. 229-32.
3. Rafailidis, V., et al., *General principles and overview of vascular contrast-enhanced ultrasonography*. *Ultrasonography*, 2020. **39**(1): p. 22-42.
4. Rubenthaler, J., et al., *Evaluation of renal lesions using contrast-enhanced ultrasound (CEUS); a 10-year retrospective European single-centre analysis*. *Eur Radiol*, 2018. **28**(11): p. 4542-4549.
5. Seitz, K., et al., *Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients*. *Ultraschall Med*, 2010. **31**(5): p. 492-9.
6. Seitz, K., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial)*. *Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos*. *Ultraschall Med*, 2009. **30**(4): p. 383-9.
7. Marschner, C.A., et al., *Comparison of computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of unclear renal lesions*. *Rofo*, 2020.
8. Piscaglia, F., et al., *The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations*. *Ultrasound Med Biol*, 2006. **32**(9): p. 1369-75.
9. Motosugi, U., et al., *Acute Adverse Reactions to Nonionic Iodinated Contrast Media for CT: Prospective Randomized Evaluation of the Effects of Dehydration, Oral Rehydration, and Patient Risk Factors*. *AJR Am J Roentgenol*, 2016. **207**(5): p. 931-938.
10. Bleicher, A.G. and E. Kanal, *Assessment of adverse reaction rates to a newly approved MRI contrast agent: review of 23,553 administrations of gadobenate dimeglumine*. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. **191**(6): p. W307-11.
11. Smajerova, M., et al., *Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of incidental focal liver lesions: A cost-effectiveness analysis*. *World J Gastroenterol*, 2016. **22**(38): p. 8605-8614.
12. Froelich, M.F., et al., *Cost-effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for the detection of endovascular aneurysm repair-related endoleaks requiring treatment*. *J Vasc Surg*, 2021. **73**(1): p. 232-239 e2.
13. Gassert, F., et al., *Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis*. *Ultraschall Med*, 2020.
14. Dietrich, C.F., et al., *Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver - Update 2020 - WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS*. *Ultraschall Med*, 2020. **41**(5): p. 562-585.
15. D'Onofrio, M., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions*. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. **205**(1): p. W56-66.

16. Wilson, S.R., P.N. Burns, and Y. Kono, *Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Masses: A Success Story*. *Ultrasound Med Biol*, 2020. **46**(5): p. 1059-1070.
17. Dietrich, C.F., et al., *Contrast enhanced ultrasound (CEUS) imaging of solid benign focal liver lesions*. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018. **12**(5): p. 479-489.
18. Villanueva, A., *Hepatocellular Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(15): p. 1450-1462.
19. Choi, J.Y., J.M. Lee, and C.B. Sirlin, *CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features*. *Radiology*, 2014. **273**(1): p. 30-50.
20. Chernyak, V., et al., *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients*. *Radiology*, 2018. **289**(3): p. 816-830.
21. Bartolotta, T.V., et al., *CEUS LI-RADS: a pictorial review*. *Insights Imaging*, 2020. **11**(1): p. 9.
22. Durot, I., S.R. Wilson, and J.K. Willmann, *Contrast-enhanced ultrasound of malignant liver lesions*. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. **43**(4): p. 819-847.
23. Kazmierski, B., et al., *Applications of contrast-enhanced ultrasound in the kidney*. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. **43**(4): p. 880-898.
24. Seppala, N., et al., *Inter-rater agreement in the characterization of cystic renal lesions on contrast-enhanced MRI*. *Abdom Imaging*, 2014. **39**(6): p. 1267-73.
25. Bertolotto, M., et al., *Renal Masses With Equivocal Enhancement at CT: Characterization With Contrast-Enhanced Ultrasound*. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. **204**(5): p. W557-65.
26. Zhou, L., et al., *Comparison of contrast-enhanced ultrasound with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses: a meta-analysis*. *Acta Radiol*, 2018. **59**(10): p. 1254-1263.
27. Bosniak, M.A., *Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney*. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. **169**(3): p. 819-21.
28. Furrer, M.A., et al., *Comparison of the Diagnostic Performance of Contrast-enhanced Ultrasound with That of Contrast-enhanced Computed Tomography and Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Renal Masses: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Eur Urol Oncol*, 2020. **3**(4): p. 464-473.
29. Bosniak, M.A., *The current radiological approach to renal cysts*. *Radiology*, 1986. **158**(1): p. 1-10.
30. Silverman, S.G., et al., *Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment*. *Radiology*, 2019. **292**(2): p. 475-488.
31. Rini, B.I., S.C. Campbell, and B. Escudier, *Renal cell carcinoma*. *Lancet*, 2009. **373**(9669): p. 1119-32.
32. Al-Mansour, Z., B.P. Nelson, and A.M. Evens, *Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies*. *Curr Hematol Malig Rep*, 2013. **8**(3): p. 173-83.
33. Chewcharat, A., et al., *Incidence and Mortality of Renal Cell Carcinoma after Kidney Transplantation: A Meta-Analysis*. *J Clin Med*, 2019. **8**(4).
34. Hai, Y., et al., *The Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Complications After Kidney Transplantation-A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Acad Radiol*, 2020.

35. Goyal, A., et al., *Evaluation of the Graft Kidney in the Early Postoperative Period: Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound and Additional Ultrasound Parameters*. J Ultrasound Med, 2020.
36. Stenberg, B., et al., *The prevalence and significance of renal perfusion defects in early kidney transplants quantified using 3D contrast enhanced ultrasound (CEUS)*. Eur Radiol, 2017. **27**(11): p. 4525-4531.
37. Schwarze, V., et al., *Overview of ultrasound applications for assessing scrotal disorders*. J Ultrasound Med, 2019.
38. Drudi, F.M., et al., *[Color-/power doppler ultrasound imaging and ultrasound contrast media in acute scrotum - 2]*. Ultraschall Med, 2013. **34**(1): p. 72-81; quiz 82-4.
39. Hedayati, V., et al., *Contrast-enhanced ultrasound in testicular trauma: role in directing exploration, debridement and organ salvage*. Br J Radiol, 2012. **85**(1011): p. e65-8.
40. Parenti, G.C., et al., *Imaging of segmental testicular infarction: our experience and literature review*. Radiol Med, 2012. **117**(7): p. 1161-75.
41. Cheng, L., et al., *Testicular cancer*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 29.
42. Schwarze, V., et al., *Multiparametric ultrasonographic analysis of testicular tumors: a single-center experience in a collective of 49 patients*. Scand J Urol, 2020. **54**(3): p. 241-247.
43. Passman, C., et al., *Testicular lesions other than germ cell tumours: feasibility of testis-sparing surgery*. BJU Int, 2009. **103**(4): p. 488-91.
44. Clevert, D.A., et al., *The role of contrast-enhanced ultrasound in imaging carotid arterial diseases*. Semin Ultrasound CT MR, 2013. **34**(3): p. 204-12.
45. Giannoni, M.F., et al., *Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2009. **37**(6): p. 722-7.
46. Schwarze, V., et al., *Single-center study: dynamic contrast-enhanced ultrasound in the diagnostic assessment of carotid body tumors*. Quant Imaging Med Surg, 2020. **10**(9): p. 1739-1747.
47. Negrao de Figueiredo, G., et al., *Ultrasound and contrast enhanced ultrasound imaging in the diagnosis of acute aortic pathologies*. Vasa, 2019. **48**(1): p. 17-22.
48. Clevert, D.A., et al., *Contrast-enhanced ultrasound versus conventional ultrasound and MS-CT in the diagnosis of abdominal aortic dissection*. Clin Hemorheol Microcirc, 2009. **43**(1-2): p. 129-39.
49. Clevert, D.A., et al., *Imaging of aortic abnormalities with contrast-enhanced ultrasound. A pictorial comparison with CT*. Eur Radiol, 2007. **17**(11): p. 2991-3000.
50. Dietrich, C.F., et al., *Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS*. Ultrasound Med Biol, 2020. **46**(10): p. 2579-2604.
51. Saftoiu, A., et al., *The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018*. Ultraschall Med, 2019. **40**(4): p. 425-453.
52. Graeter, T., et al., *Evaluation of the Value of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) within Radiology Departments in Germany*. Rofo, 2017. **189**(8): p. 748-759.
53. Bhatt, J.R. and A. Finelli, *Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma*. Nat Rev Urol, 2014. **11**(9): p. 517-25.

54. Bosniak, M.A., *Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors*. Urol Clin North Am, 1993. **20**(2): p. 217-30.
55. Rubenthaler, J., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for Follow-Up of Bosniak 2F Complex Renal Cystic Lesions-A 12-Year Retrospective Study in a Specialized European Center*. Cancers (Basel), 2020. **12**(8).
56. Cantisani, V., et al., *EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization - Position Statement*. Ultraschall Med, 2020.
57. Edenberg, J., et al., *The role of contrast-enhanced ultrasound in the classification of CT-indeterminate renal lesions*. Scand J Urol, 2016. **50**(6): p. 445-451.
58. Rubenthaler, J., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) of the Kidneys by Using the Bosniak Classification*. Ultraschall Med, 2016. **37**(3): p. 234-51.
59. Rubenthaler, J., et al., *Evaluation of renal lesions using contrast-enhanced ultrasound (CEUS); a 10-year retrospective European single-centre analysis*. Eur Radiol, 2018.
60. Schwarze, V., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Evaluation of Bosniak III Complex Renal Cystic Lesions-A 10-Year Specialized European Single-Center Experience with Histopathological Validation*. Medicina (Kaunas), 2020. **56**(12).
61. Ascenti, G., et al., *Complex cystic renal masses: characterization with contrast-enhanced US*. Radiology, 2007. **243**(1): p. 158-65.
62. Chen, Y., et al., *Comparison of contrast-enhanced sonography with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses*. J Clin Ultrasound, 2015. **43**(4): p. 203-209.
63. Schwarze, V., et al., *Single-center study: the diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing renal oncocytoma*. Scand J Urol, 2020: p. 1-6.
64. Haendl, T., et al., *[Renal cell cancer does not show a typical perfusion pattern in contrast-enhanced ultrasound]*. Ultraschall Med, 2009. **30**(1): p. 58-63.
65. Abramowicz, J.S., *Benefits and risks of ultrasound in pregnancy*. Semin Perinatol, 2013. **37**(5): p. 295-300.
66. Salvesen, K.A. and S.H. Eik-Nes, *Ultrasound during pregnancy and birthweight, childhood malignancies and neurological development*. Ultrasound Med Biol, 1999. **25**(7): p. 1025-31.
67. Chen, M.M., et al., *Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(2 Pt 1): p. 333-40.
68. Bulas, D. and A. Egloff, *Benefits and risks of MRI in pregnancy*. Semin Perinatol, 2013. **37**(5): p. 301-4.
69. Gulani, V., et al., *Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations*. Lancet Neurol, 2017. **16**(7): p. 564-570.
70. Prola-Netto, J., et al., *Gadolinium Chelate Safety in Pregnancy: Barely Detectable Gadolinium Levels in the Juvenile Nonhuman Primate after in Utero Exposure*. Radiology, 2018. **286**(1): p. 122-128.
71. Ariyani, W., et al., *Effects of Gadolinium-Based Contrast Agents on Thyroid Hormone Receptor Action and Thyroid Hormone-Induced Cerebellar Purkinje Cell Morphogenesis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2016. **7**: p. 115.
72. Khairinisa, M.A., et al., *The Effect of Perinatal Gadolinium-Based Contrast Agents on Adult Mice Behavior*. Invest Radiol, 2018. **53**(2): p. 110-118.

73. Arthuis, C.J., et al., *New insights into uteroplacental perfusion: quantitative analysis using Doppler and contrast-enhanced ultrasound imaging*. *Placenta*, 2013. **34**(5): p. 424-31.
74. Hua, X., et al., *Effects of diagnostic contrast-enhanced ultrasound on permeability of placental barrier: a primary study*. *Placenta*, 2009. **30**(9): p. 780-4.
75. Poret-Bazin, H., et al., *Decrease of uteroplacental blood flow after feticide during second-trimester pregnancy termination with complete placenta previa: quantitative analysis using contrast-enhanced ultrasound imaging*. *Placenta*, 2013. **34**(11): p. 1113-5.
76. Windrim, R., et al., *Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the prenatal evaluation of suspected invasive placenta percreta*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2016. **38**(10): p. 975-978.
77. Xiong, X., et al., *The Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Cesarean Scar Pregnancy*. *Biomed Res Int*, 2016. **2016**: p. 4762785.
78. Schwarze, V., et al., *Single-Center Study: Evaluating the Diagnostic Performance and Safety of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Pregnant Women to Assess Hepatic Lesions*. *Ultraschall Med*, 2020. **41**(1): p. 29-35.
79. Schwarze, V., et al., *SonoVue(R) Does Not Appear to Cross the Placenta as Observed During an Examination Aimed at Confirming a Diagnosis of Liver Echinococcosis in a Pregnant Woman*. *Ultraschall Med*, 2019.
80. Sidhu, P.S., D.Y. Huang, and C. Fang, *Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in Pregnancy: Is this the last frontier for microbubbles?* *Ultraschall Med*, 2020. **41**(1): p. 8-11.
81. Barr, R.G., et al., *Contrast-enhanced Ultrasound-State of the Art in North America: Society of Radiologists in Ultrasound White Paper*. *Ultrasound Q*, 2020.
82. Schwarze, V., et al., *Safe and pivotal approaches using contrast-enhanced ultrasound for the diagnostic workup of non-obstetric conditions during pregnancy, a single-center experience*. *Arch Gynecol Obstet*, 2020.
83. Geyer, T., et al., *Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Abdominal Conditions in Pregnancy*. *Medicina (Kaunas)*, 2020. **56**(12).